

## **Dodatak II**

### **Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

### Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijekova koji sadrže tiokolhikozid za sistemsku primjenu (vidjeti Dodatak I)

Tiokolhikozid (TCC) je polusintetski derivat kolhikozida tretiranog sumporom s farmakološkim djelovanjem mišićnog relaksansa. Mišićni relaksansi su jedna od mnogih terapija trenutno primijenjenih u upravljanju boli donjih leđa koja nema specifičnog uzroka. TCC je indiciran za liječenje bolnih mišićnih kontraktura u različitim okruženjima. Propisivači u državama članicama u kojima je lijek odobren (vidjeti Dodatak I) uvelike primjenjuju ovaj lijek, a koristi lijekova koji sadrže TCC prepoznate su u kliničkoj praksi.

Nakon što je tvrtka prekinula fazu I kliničkog ispitivanja sa TCC-om zbog novih predkliničkih nalaza, Talijanska agencija za lijekove (AIFA) zatražila je od jednog od nositelja odobrenja za stavljanje u promet TCC-a da pobliže istraži genotoksični potencijal TCC-a, a posebice njegovih metabolita. Od nositelja odobrenja zatraženo je da provedu *in vivo* i *in vitro* predklinička ispitivanja kako bi se pobliže istražila moguća genotoksičnost metabolita TCC-a. Rezultati dobiveni jednim od ispitivanja metabolita (metabolit SL59.0955, M2) uzrokovali su zabrinutost: novi podaci o aneugenom djelovanju M2 metabolita TCC-a generiranog iz dostavljenih predkliničkih ispitivanja signaliziraju genotoksični potencijal.

U svjetlu prethodno navedenog, dana 15. veljače 2013. godine, Italija je u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ zatražila od CHMP-a da ocjeni prethodno navedenu zabrinutost u vezi s aneuploidijom i njezinim utjecajem na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže TCC-a za sistemsku primjenu. Od CHMP-a je zatraženo da donese mišljenje o tome treba li se indikacija za lijekove koji sadrže TCC-a ograničiti i/ili se trebaju poduzeti regulatorne mjere. Dana 21. veljače 2013. godine, CHMP je započeo postupak upućivanja za lijekove koji sadrže TCC-a.

Aneuploidija (varijacija u broju kromosoma i gubitak heterozigotnosti) prepoznata je kao potencijalan čimbenik rizika od raka u slučaju kada utječe na somatske stanice, i teratogenosti, toksičnost embrija/spontanih pobačaja te poremećaja plodnosti u muškaraca kada utječe na zametne stanice<sup>1</sup>. Za potrebe pregleda ovog rizika, nositelji odobrenja dostavili su analizu genotoksičnog potencijala za svaki sistemski način primjene, zajedno s analizom potencijalnih čimbenika rizika, uključujući relevantni kriterij poput doze i trajanja liječenja. CHMP je pregledao sve dostupne podatke iz predkliničkih i kliničkih ispitivanja, literature i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet o aneuploidiji za lijekove koji sadrže TCC-a za sistemsku uporabu. Niže u tekstu naveden je relevantan sažetak.

### Predklinička ispitivanja

Predklinički razvoj TCC-a proveden je uglavnom tijekom 1980.-ih, a zatim je završen u 1990.-ima kako bi udovoljavao Europskim smjernicama o nekliničkoj dokumentaciji za kombinirane zahtjeve za odobrenja za stavljanje lijeka u promet (CPMP/SWP/799/95) i kako bi se istražio novi aktivni metabolit SL18.0740 (M1) koji je identificiran u to vrijeme. U 2001.<sup>2</sup> i 2003.<sup>3</sup> godini izdane su naknadne sigurnosne ocjene koje su se usredotočile na genotoksični potencijal.

Nakon prekida prethodno spomenute faze I kliničkog ispitivanja sa TCC-om dalje je istražen genotoksični potencijal metabolita aglikona SL59.0955 (M2). Provedena su nova ispitivanja u 2011. i 2012. godini u vezi s genotoksičnošću početnog spoja (TCC-a), njegovog glavnog metabolita u optičaju SL18.0740 i metabolita aglikona SL59.0955.

### Podaci o genotoksičnosti TCC-a i njegovih metabolita u optičaju SL18.0740 (M1)

Različita ispitivanja genetske toksikologije provedena su za TCC-u i njegov glavni identificirani metabolit 3-O-glukuronidat aglikon (SL18.0740), koji je aktivan metabolit.

Zaključeno je da M1 (SL18.0740) nema mutagenog (mutacije gena) i klastogenog (strukturnog oštećenja kromosoma) potencijala, no može izazvati aneuploidiju (numeričko oštećenje kromosoma). No, kontrolno ispitivanje (*in vivo* testiranje mikronukleusa) definiralo je razinu bez djelovanja od 39,6 mg/kg. Ovo je povezano s vrijednosti M1 u plazmi AUC od 4073 ng.h/mL, što

<sup>1</sup> Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

<sup>2</sup> Kirkland DJ Et al. 2001

<sup>3</sup> Gouy D., 2003

je više od 20 puta veća vrijednost od M1 izlaganja uočenog u ljudi nakon 8 mg peroralne doze TCC-a (175 ng.h/mL u 30. minuti) uzete dva puta dnevno.

Stoga, na temelju prethodno dostupnih podataka, CHMP smatra da su sigurnosna ograničenja i omjer koristi i rizika za TCC-a i SL18.0740 (M1) prihvatljivi.

#### Podaci o genotoksičnosti metabolita aglikona SL59.0955 (M2)

S obzirom da prethodno nisu provedena relevantna ispitivanja genetske toksikologije s metabolitom aglikona SL59.0955, provedena su komplementarna ispitivanja (određivanja oštećenja kromosoma) kako bi se utvrdio genotoksičan profil ovog metabolita i njegova sposobnost izazivanja aneuploidije u nekliničkom *in vitro* (do 600 µg/mL) i *in vivo* (do 150 mg/kg):

- test *in vitro* mikronukleusa (MN) u primarnoj kulturi ljudskih limfocita s metabolitom aglikona (SL59.0955), s bojenjem centromere (Whitwell J., 2012.);
- test *in vivo* MN u koštanoj srži štakora nakon peroralne primjene metabolita aglikona (SL59.0955) u štakora s bojenjem centromere i s potpunom ocjenom izlaganja metabolitu SL59.0955 i metabolitu 3-O-glukuronidiranog aglikona (SL18.0740) sa ciljem bolje ocjene praga izlaganja (Wase K., listopad 2012.).

*Testom in vitro MN u ljudskih limfocita* utvrđeno je da M2 izaziva mikronukleuse u kultiviranim ljudskim perifernim krvnim limfocitima u svim uvjetima liječenja. Naknadna mehanistička analiza putem primjene fluorescentne svjetlosti *in situ* hibridizacija (FISH) s pancentromernim probama DNK-a pokazala je da su mikronukleusi uglavnom prevladavali u aneugenom (numerička abnormalnost kromosoma) mehanizmu u svim stanjima liječenja; aneuploidija jasno je potvrđena bojanjem centromere.

U uvjetima esejja uzete su u obzir i vrijednosti razine bez uočenih nuspojava (NOAEL) i najniža razina s uočenim nuspojavama (LOAEL), no iako je priznavanje da je nerazdvajanje kromosoma (CND) najprimjerenija krajnja točka za istraživanje prilikom traženja djelovanja male doze otrova koji prekidaju diobeno vreteno, nije bilo moguće donijeti zaključak o rezultatima istraživanja granične doze za izazivanje aneuploidije.

U *testu in vivo MN u koštanoj srži štakora*, nakon peroralne primjene M2 jednom dnevno tijekom dva uzastopna dana u dozama od 25, 50, 70, 100 ili 150 mg/kg/d, test mikronukleusa koštane srži štakora bio je negativan u mužjaka. U ženki je uočen pozitivan odgovor u dozama od 25, 50, 70 i 100 mg/kg/d na temelju srednjih i individualnih podataka grupe. Poznato je da genotoksični mehanizmi, poput aneuploidije, koji uključuju diobu stanica i ciljeve koji nisu DNK, nastupaju iznad određenog praga izlaganja. No NOAEL za aneugeno djelovanje nije identificiran u ženki štakora (LOEL = 25 mg/kg) te nije uočeno učinak jasno povezan s dozom jer je uočena samo neznatna razlika u izlaganju ( $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$ ) s 3-demetiltiokolhikinom (SL59.0955) između različitih doza u mužjaka i ženki. Nadalje, mužjaci i ženke demonstrirali su samo neznatnu razliku u spolu prilikom izlaganja. Stoga, granica za sigurnu primjenu nije mogla biti izračunata. Aneugeni učinak uočen u LOEL odgovara samo 1.6 x ljudskom  $C_{max}$  i 4.1 x AUC (8 mg dva puta na dan, peroralno (PO)).

Nakon parenteralne primjene, očekivano je da će koncentracija M2 u plazmi biti mnogo niža s obzirom da pretvaranje M2 nastupa nakon peroralne primjene uglavnom potaknuto intestinalnim metabolizmom. No, nije poznato da li bi izlaganje M2 bilo niže od praga aneugenosti (uključujući dostatno sigurnosno ograničenje) s obzirom da M2 nije analiziran u dostupnim kliničkim kinetičkim ispitivanjima.

Zaključno, rezultati prethodno navedenih kliničkih ispitivanja pokazuju da su mikronukleusi inducirani M2 (SL59.0955) *in vitro* i *in vivo* generirani putem uglavnom aneugenog mehanizma u svim uvjetima liječenja. U dva provedena *in vitro* i *in vivo* predklinička ispitivanja, nalazi (povećanje u incidenciji mikronukleatidnih stanica) uočeni su u koncentracijama/izlaganjima u blizini izlaganja izmjerenih u ljudi pri terapijskim dozama. Stoga je CHMP mišljenja da dostupni podaci omogućuju potvrdu jasnog aneugenog djelovanja metabolita tiokolhikozida M2 u koncentraciji koje su četverostruke u odnosu na ljudsko izlaganje u plazmi nakon peroralne terapije TCC-om od 8 mg (preporučena doza) dva puta dnevno i počevši od doze od 25 mg/kg. Dostavljeni podaci nisu omogućili utvrđivanje vrijednosti NOEL-a za aneuploidiju, te stoga nije isključen potencijalan rizik za ljude.

#### **Klinička sigurnost**

Nositelji odobrenja dostavili su klinička ispitivanja i spontane prijave nakon stavljanja lijeka u promet.

### Klinička ispitivanja

Pregledom kliničkih ispitivanja i literature nisu utvrđeni slučajevi raka, kongenitalnih abnormalnosti, spontanih pobačaja i poremećene plodnosti u muškaraca.

### Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Spontani slučajevi nakon stavljanja lijeka u promet prikupljeni su na temelju prijava zabilježenih u dvije farmakovigilancijske baze podataka nositelja odobrenja (isključni datumi su bili 15. veljače 2013., odnosno 29. travnja 2013.).

U prvoj bazi podataka prijavljeno je 11 slučajeva koji su bili sekundarni u odnosu na izlaganje tijekom trudnoće:

- šest slučajeva kongenitalnih abnormalnosti (odnosno jedan slučaj višestrukih malformacija koje su rezultirale pobačajem, jednom pulmonalnom hipoplazijom, jednim rascjepom nepca, jednim križnim rascjepom, jednim Polandovim sindromom, jednim prohodnim ductus arteriozusom),
- četiri slučaja spontanog pobačaja,
- jedan slučaj prijetnje prijevremenog poroda.

Izvješća pregleda slučajeva od 2004. godine do 29. travnja 2013. godine iz druge baze podataka prijavila su 23 slučaja koji su bili sekundarni u odnosu na izlaganje tijekom trudnoće i / ili ekspozicije u maternici:

- 20 slučajeva zbog izlaganja tijekom stadija embrija, od kojih su:
  - dva slučaja teratogenog djelovanja (malformacija) povezanog s izlaganjem u ranoj trudnoći (prvi kvartal je razdoblje tijekom kojeg je rizik najveći),
  - četiri slučaja rezultirala su prekidom trudnoće (3 spontana pobačaja i jedan dobrovoljan pobačaj koji nije bio proveden zbog medicinskih razloga),
  - pet slučajeva s povoljnom evolucijom (bez učinka za novorođenče),
  - devet slučajeva s nepoznatom evolucijom trudnoće zbog nedostatka dokumentacije.
- 1 slučaj zbog izlaganja tijekom fetalnog razdoblja (odnosno slučaj fetotoksičnog djelovanja koje rezultira fetalnim ili neonatalnim tipom postizanja učinka rasta ili histološkim odnosno funkcionalnim sazrijevanjem organa u mjestu (razdoblje tijekom kojeg počinje najveći rizik u drugom kvartalu trudnoće),
- i 2 slučaja s nepoznatim razdobljem izlaganja:
  - 1 slučaj teratogenog djelovanja (malformacija) povezanog s izlaganjem u ranoj trudnoći,
  - 1 slučaj s nepoznatom evolucijom trudnoće zbog nedostatka dokumentacije.

Nema prijavljenih slučajeva neonatalnog djelovanja povezanog s izlaganjem nastalim u kasnoj trudnoći ili tijekom poroda.

CHMP smatra da klinički dokaz sadržan u slučajevima prijavljenima od strane nositelja odobrenja u vezi s posljedicama aneuploidije u ljudi ne omogućuje donošenje konačnih zaključaka. Aneuploidija je zajednička karakteristika stanica raka. No, još je uvijek kontroverzno pitanje pridonosi li aneuploidija neoplastičnoj transformaciji ili je jednostavno posljedica iste. Nadalje, nedostatak dokaza koji bi potkrijepili vezu između primjene TCC-a i raka može biti uzrokovan poteškoćama vezanima uz utvrđivanje kauzalne veze između lijeka i djelovanja, koje može nastupiti godinama nakon unosa. U većini slučajeva liječenje je kratkoročno i nije povezano s percepcijom povećanog rizika od raka za liječnike i bolesnike, stoga je teško utvrditi uzročnu vezu između nastupanja raka i liječenja.

CHMP je također napomenuo da ograničeni broj slučajeva malformacija/embrio-fetalne toksičnosti može nastati zbog činjenice da je lijek kontraindiciran u trudnoći u većini država članica.

Uzimajući u obzir ukupnost podataka, CHMP smatra da se uzročna veza ne može isključiti te da se zbog teorijskih razloga aneuploidija mora uzeti u obzir kao čimbenik rizika od raka.

Stoga je CHMP mišljenja da se mjere smanjivanja rizika trebaju poduzeti kako bi se uklonili rizici od teratogenosti, embrionalne toksičnosti/spontanih pobačaja, poremećene plodnosti u muškaraca i raka.

- Prvo, s obzirom da je utvrđeno kako je M2 metabolit TCC-a aneugen pri izlaganju razinama koje su blizu ljudskom terapijskom izlaganju, CHMP smatra da se doza mora ograničiti (do 8 mg peroralno dva puta dnevno i 4 mg intramuskularno dva puta dnevno), te da se dugotrajna primjena mora izbjeći. U tom smislu, mišljenje je CHMP-a da se indikacija u „*Parkinsonovoj bolesti i Parkinsonizmu izazvanom lijekovima s posebnim razmatranjem neurodisleksičnog sindroma*“ treba ukloniti s obzirom da je to indikacija za kroničnu primjenu. CHMP također smatra da se primjena TCC-a treba izbjegavati tijekom puberteta (12 do 16-18 godina) zbog potencijalnog rizika za plodnost. Primjena lijeka se stoga treba ograničiti na akutna stanja u bolesnika starijih od 16 godina. Prema tome potvrđen je ažurirani Sažetak opisa svojstava lijeka s ograničenjima u primjeni i trajanju terapije. Na temelju uobičajene primjene u akutnom okruženju, ostale preporuke za doziranje uključene su kao ograničenije liječenja u trajanju od 7 dana u slučaju peroralne primjene i do 5 dana u slučaju intramuskularne primjene. Preporučena je također referenca maksimalne doze. Naposljetku, zatražen je 12-satni interval između 2 uzastopne primjene u svjetlu eliminacije poluvijeka metabolita M2. Prema tome obnovljeni su odgovarajući dijelovi informacija o lijeku. Nadalje, CHMP je mišljenja da se veličina pakiranja mora ograničiti u skladu s novom preporučenom shemom dana liječenja (do 30 tableta ili kapsula / 4 mg pakiranje, do 14 tableta ili kapsula / 8 mg pakiranje te do 10 bočica/ampula).
- Teratogenost je klasificirana kao važan identificiran rizik. Kako bi se uklonio rizik od teratogenosti i embrionalne toksičnosti/spontanih pobačaja, CHMP je suglasan s kontraindiciranjem TCC-a tijekom cijelog razdoblja trudnoće, tijekom laktacije i u žena s reproduktivnim potencijalom koje ne koriste kontracepciju. Potvrđene su dopune dijelova Upozorenja i Trudnoća i laktacija informacija o lijeku.
- Kancerogenost i poremećena plodnost kategorizirani su kao važan potencijalan rizik. Vezano uz rizik neplodnosti u muškaraca: poznato je da se povećana aneuploidija kromosoma spermija povezuje s neplodnošću u muškaraca. No, veću zabrinutost je izazvao potencijalni rizik od fetalnih anomalija zbog povećane aneuploidije kromosoma spermija nego neplodnost u muškaraca kao takva. Uzimajući u obzir uvjete liječenja sa TCC-om (kratkoročno, potencijalno aneugeno pri maksimalnim dozama) djelovanje na mušku plodnost bit će malo i može se očekivati brzi oporavak normalnih razina. Usuglašena je dopuna informacija o lijeku kako bi se uklonilo ovo sigurnosno pitanje.
- Naposljetku, dokaz karcinogenosti aneugena je skroman. Značajno povišen rizik od raka načelno bi ovisio o dugoročnom/kroničnom izlaganju/doziranju s aneugenom. Karcinogenost je značajan potencijalan rizik. Kako bi se ovaj rizik uklonio, CHMP smatra primjerenim predloženi RMM (indikaciju ograničenu na akutna stanja, trajanje liječenja ograničeno na sedam uzastopnih dana, izbjegavanje dugotrajne primjene).

CHMP smatra da je izravna komunikacija sa zdravstvenim djelatnicima (pismo liječnicima) potrebna kako bi ih se informiralo o ishodu aktualnog pregleda, uključujući i obnovljenim indikacijama, kliničkoj primjeni za ove proizvode (kratkotrajno) i naglasio genotoksičan rizik. Plan upravljanja rizicima dostavlja se nacionalnim nadležnim tijelima u skladu s rasporedom, a povremena izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-ovi) dostavljaju se svake 3 godine. Nadalje, CHMP je pregledao učestalost dostavljanja PSUR-ova za lijekove koji sadrže TCC za sistemsku primjenu i zatražio je da se PSUR-ovi dostavljaju na trogodišnjoj bazi (umjesto na 13-godišnjoj bazi kako je to trenutno preporučeno). Potrebno je provoditi kontinuirano praćenje svih sigurnosnih signala povezanih s aneuploidijom (odnosno teratogenost, embryo-fetalna toksičnost / spontani pobačaj, poremećena plodnost u muškaraca i rak) i prijave trudnoća kako bi se prikupili strukturirani podaci o slučajnom izlaganju lijeku. Reprezentativan uzorak prethodno navedenog obrasca za podnošenje prijave o trudnoći treba se dostaviti u sklopu RMP-a, a izvješće o ovim prikupljenim podacima treba se dostaviti u sklopu PSUR-ova.

Nadalje, CHMP je zatražio provođenje ispitivanja iskoristivosti lijeka (DUS) kako bi se bolje okarakterizirale prakse propisivanja za ove lijekove tijekom tipične kliničke primjene u reprezentativne grupe propisivača te kako bi se procijenili glavni razlozi za propisivanje. Ovaj se DUS mora provoditi u razdoblju od tri godine. Protokol ispitivanja mora se dostaviti u sklopu RMP-a.

Naposlijetku, edukacijski materijal za propisivače i bolesnike koji treba naglašavati rizike i upozorenja genotoksičnih reakcija također će se dostaviti nacionalnim nadležnim tijelima u sklopu RMP-a.

### **Omjer koristi i rizika**

Uzimajući u obzir prethodno navedeno, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže TCC-a indicirane za adjuvantno liječenje bolnih mišićnih kontraktura u akutnoj patologiji kralježnice u odraslih i adolescenata u dobi od 16 godina i starijih ostaje povoljan, no predmetom je ograničenja, upozorenja, ostalih promjena u informacijama o lijeku, dodatnim radnjama na području farmakovigilancije i usuglašanih RMM-ova.

### **Razlozi za zadržavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Budući da:

- Povjerenstvo je razmotrilo postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EC za lijekove koji sadrže tiokolhikozid za sistemsku primjenu (vidjeti Dodatak I).
- Povjerenstvo je razmotrilo sve dostupne podatke iz predkliničkih ispitivanja, kliničkih ispitivanja, farmakoepidemioloških ispitivanja, objavljene literature, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet o sigurnosti lijekova koji sadrže tiokolhikozid za sistemsku primjenu s obzirom na njegovu genotoksičnost.
- Povjerenstvo je smatralo da lijekovi koji sadrže tiokolhikozid za sistemsku primjenu ostaju djelotvorna adjuvantna terapija bolnih mišićnih kontraktura u akutnoj spinalnoj patologiji. No, uzimajući u obzir rizike, lijekovi koji sadrže tiokolhikozid za sistemsku primjenu smiju se davati samo bolesnicima starijima od 16 godina u slučaju akutnih stanja, pri čemu je trajanje liječenja ograničeno na 7 (peroralno) i 5 (intramuskularno) uzastopnih dana. U tom pogledu, mišljenje je CHMP-a da se indikacija u „*Parkinsonove bolesti i lijekom izazvanom Parkinsonizmu s posebnom pažnjom na neurodislektični sindrom*” treba ukloniti s obzirom da je ovo kronično stanje koje zahtjeva dulje trajanje liječenja. Veličina ambalaže mora se prilagoditi novom preporučenom broju dana liječenja.
- Povjerenstvo je smatralo da lijekovi koji sadrže tiokolhikozid za sistemsku primjenu trebaju biti kontraindicirani tijekom cijelog razdoblja trudnoće. Ovi lijekovi trebaju biti kontraindicirani u žena s reproduktivnim potencijalom koje ne koriste kontracepciju i tijekom laktacije. CHMP također preporuča daljnje promjene u informacijama o lijeku uključujući i informacije o plodnosti.
- CHMP je također suglasan s potrebom RMP-a. Nadalje, nositelji odobrenja za ove lijekove moraju dostaviti PSUR-ove svake tri godine. Ovi PSUR-ovi trebaju uključivati izvješće o slučajnom izlaganju lijeku, koji sadrži kontinuirano praćenje prijava o bilo kakvim sigurnosnim signalima povezanim s aneuploidijom i trudnoćom.
- Povjerenstvo je zaključilo da postoji potreba za daljnjim mjerama smanjivanja rizika poput ispitivanja iskoristivosti lijeka kako bi se okarakterizirala praksa propisivanja tijekom tipične kliničke primjene, kao i primjerenim edukacijskim materijalima koji se moraju razviti za bolesnika i propisivača. Ove mjere moraju biti uključene u RMP.

Slijedom navedenog, Povjerenstvo je zaključilo da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže tiokolhikozid za sistemsku primjenu kao adjuvantnu terapiju za bolne mišićne kontrakture u akutnoj spinalnoj patologiji u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 16 godina i starijih ostaje povoljan, no predmetom je ograničenja, upozorenja, drugih promjena u informacijama o lijeku, dodatnim farmakovigilancijskim postupcima i usuglašanih mjera smanjivanja rizika.